



Elucidation of a novel mechanism in the regulation of ribosome biogenesis

著者	Trinh Duc Anh
号	49
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	歯博第830号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00126834

氏 名 (本籍) : TRINH DUC ANH (ベトナム)

学 位 の 種 類 : 博 士 (歯 学) 学 位 記 番 号 : 歯 博 第 8 3 0 号

学位授与年月日 : 2018 年 9 月 25 日 学位授与の要件 : 学位規則第4条第1項該当

研究科・専攻 : 東北大学大学院歯学研究科 (博士課程) 歯科学専攻

学位論文題目 : Elucidation of a novel mechanism in the regulation of ribosome
biogenesis (リボソーム生合成の新規制御メカニズムの解明)

論文審査委員 : (主査) 教授 齋 藤 正 寛
教授 福 本 敏 教授 堀 内 久 徳

論文内容要旨

Ribosome biogenesis is an essential for maintaining cellular activities although its mechanism is not fully understood. p30 protein is a candidate for tumor suppression, despite the fact that it is still controversial whether it enhances or inhibits cell proliferation. Here, we identified several nucleolar proteins such as nucleolin as novel p30 interacting proteins. We showed that p30 localized in nucleus with nucleolar condensation through its plant homeodomain, an interacting domain with histone H3K4me3 present in the promotor of active genes. p30 deficient cells exhibited slower proliferation with reduced rRNA transcription, which was rescued by exogenous expression of p30 to the similar levels of wild type cells. In the p30 deficient cells, histone H3K9 acetylation and the key rRNA transcription factor UBF at the promoter of rRNA genes were reduced, both of which were also recovered by exogenous p30 expression. Interestingly, serum starvation caused loss of nucleolar condensation of p30 while nucleolin remained in the nucleolus-like structure. Thus, p30 could positively regulate rRNA transcription through modulation of histone modifications.

審査結果要旨

増殖細胞において転写の半分はリボソーム RNA を生成し、また 70 ～ 80% の ATP はリボソーム合成に消費される。リボソーム合成は細胞質内のエネルギー消費のみならず細胞活性の維持に重要な役割を果たす。リボソーム生成は舌癌を含む発ガンに関連する核小体形成領域に関わる。低栄養、DNA

損傷あるいはRNAポリメラーゼI阻害によるリボソーム合成の抑制により核小体ストレスが引き起こされる。核小体ストレスとはリボソームの合成中止と核小体の崩壊を特徴としているが、その。

Inhibitor of Growth protein (ING) family はトリメチル化したヒストン H 3 の lysine4 に結合することから、活性化している遺伝子のプロモータ上に結合するタンパク質として発見された。その後の解析で ING1,2 がヒストン脱アセチル化酵素 (HDACs), ING3,4,5 がヒストンアセチル化転移酵素と結合することから、family の中でこととなる機能を有することが示されてきた。これらの中で ING4 は頭頸部の癌細胞に対して抑制的に働くことが示されてきたが、ING4KO マウスでは頭頸部癌を自然発症しないため、細胞増殖に対する影響は明らかにされていない。本研究では ING4 がリボソーム新生の調節を介して細胞増殖を誘導することを見出している。研究手技として、crisper-cas9 システムを用いて ING4 をノックアウトした HAP1 細胞 (ING4KO) を作製し、機能解析を行った。ING4KO 細胞ではコントロールと比較して細胞増殖能が低下した。ING 4 親和性カラムを用いて結合タンパク質を解析すると、多くの核内タンパク質と結合することがわかり、また chromatin-immunoprecipitation assay にてアセチル化ヒストン H 3 との結合を強めることが分かった。ING4 は核内に局在し、Doxorubicin 誘導の核小体ストレス応答により核内から非局在化し、これに付随してリボソーム RNA 前駆体の量を低下させた。これらの結果より ING4 はリボソーム RNA の合成に重要な調整因子であり、核小体ストレス応答誘導に関わることを示唆された。

これらの研究成果より、ING4 はリボソーム RNA 新生を介して核小体ストレス応答誘導に働いていることが示唆された。これらの研究成果より、本研究は学位論文として相応しい内容として、また歯科医学におけるがんの発症抑制機構の解明に大きく貢献する事が期待されるため博士（歯学）の学位論文として相応しいと判断する。